

09/868934

JC03 Rec'd PCT/PTC

18 JUL 2001

P21265.P03

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant :Y. ENDO

Appl No. : Not Yet Assigned

PCT Branch

I.A. Filed : January 21, 2000

PCT/JP00/00285

For :DICARBA-closo-DODECARBORANE DERIVATIVES

**CLAIM OF PRIORITY**

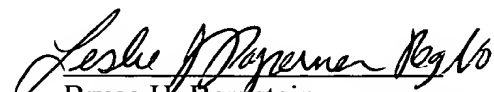
Commissioner of Patents and Trademarks

Washington, D.C. 20231

Sir:

Applicant hereby claims the right of priority granted pursuant to 35 U.S.C. 119 based upon Japanese Application Nos. 11/14261, filed January 22, 1999 and 11/280257, filed September 30, 1999. The International Bureau already should have sent certified copies of the Japanese applications to the United States designated office. If the certified copies have not arrived, please contact the undersigned.

Respectfully submitted,  
Y. ENDO

  
Bruce H. Bernstein  
Reg. No. 29,027 33,329

July 17, 2001  
GREENBLUM & BERNSTEIN, P.L.C.  
1941 Roland Clarke Place  
Reston, VA 20191  
(703) 716-1191



日本国特許庁 21.01.00  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 19 MAR 2000

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application:

1999年 1月22日

出願番号  
Application Number:

平成11年特許願第014261号

出願人  
Applicant(s):

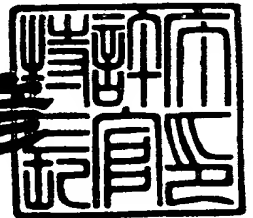
遠藤 泰之

PRIORITY  
DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 2月25日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

近藤 隆彦



出証番号 出証特2000-3009548

【書類名】 特許願

【整理番号】 98250M

【提出日】 平成11年 1月22日

【あて先】 特許庁長官 殿

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県茅ヶ崎市ひばりが丘 2 番 4 7 - 3 0 3 号 コス  
モ茅ヶ崎ベルセーヌ

【氏名】 遠藤 泰之

【特許出願人】

【住所又は居所】 神奈川県茅ヶ崎市ひばりが丘 2 番 4 7 - 3 0 3 号 コス  
モ茅ヶ崎ベルセーヌ

【氏名又は名称】 遠藤 泰之

【代理人】

【識別番号】 100096219

【弁理士】

【氏名又は名称】 今村 正純

【選任した代理人】

【識別番号】 100092635

【弁理士】

【氏名又は名称】 塩澤 寿夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100095843

【弁理士】

【氏名又は名称】 釜田 淳爾

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 038357

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】	要約書	1
【プルーフの要否】	要	

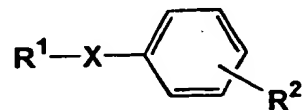
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ジカルパークロゾードデカボラン誘導体

【特許請求の範囲】

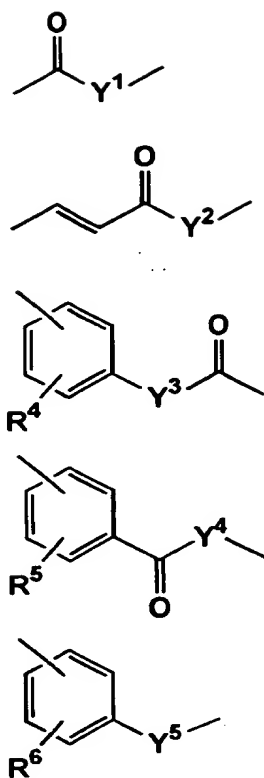
【請求項 1】 下記の一般式 (I) :

【化 1】



〔式中、 $\text{R}^1$ は低級アルキル基、低級アルケニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基、低級ヒドロキシアルキル基、モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル置換アルキル基、低級アルカノイル基、置換基を有していてもよいアリール基、及び置換基を有していてもよい低級アラルキル基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよいジカルパークロゾードデカボラン-イル基を示し； $\text{R}^2$ はカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、又はヒドロキシ基を示し；Xは単結合を示すか、又は下記の式：

【化 2】



〔式中、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、及び $Y^5$ はそれぞれ独立に酸素原子又は $-N(R^3)$ （式中、 $R^3$ は水素原子又は低級アルキル基を示す）を示し、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ はそれぞれ独立に水素原子を示すか、又はフェニル基上の 1 個若しくは 2 個以上の置換基を示す〕で表される基からなる群から選ばれる連結基を示す〕で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含む医薬。

【請求項 2】  $R^1$ が低級アルキル基を有していてもよいジカルバクロゾードデカボラン-イル基であり、 $R^2$ がカルボキシル基又は低級アルコキシカルボニル基を示し、 $X$ が上記の連結基である式（I）の化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含む請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 3】  $R^1$ が低級アルキル基、低級アルケニル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基、低級ヒドロキシアルキル基、低級アルカノイル基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、及び低級アルコキシフェニル基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよいジカルバクロゾードデカボラン-イル基であり、 $R^2$ がヒドロキシル基であり、 $X$ が単結合である式（I）

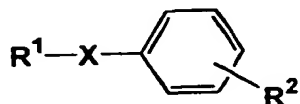
の化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含む請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 4】 白血病の治療剤として用いる請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 5】 ジカルバークロゾードデカボラン-イル基を疎水性ファーマコフォアとして有する化合物からなる医薬。

【請求項 6】 下記の一般式 (I) :

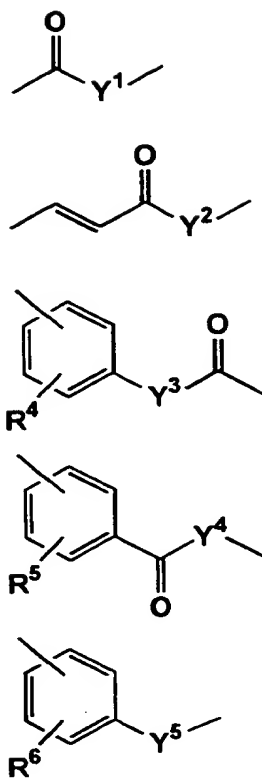
【化 3】



〔式中、 $\text{R}^1$ は低級アルキル基、低級アルケニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基、低級ヒドロキシアルキル基、モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル置換アルキル基、低級アルカノイル基、置換基を有していてもよいアリール基、及び置換基を有していてもよい低級アラルキル基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよいジカルバークロゾードデカボラン-イル基を示し； $\text{R}^2$ はカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、又はヒドロキシ基を示し；Xは単結合を示すか、又は下記の式：



## 【化 4】



〔式中、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、及び $Y^5$ はそれぞれ独立に酸素原子又は $-N(R^3)$ （式中、 $R^3$ は水素原子又は低級アルキル基を示す）を示し、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ はそれぞれ独立に水素原子を示すか、又はフェニル基上の1個若しくは2個以上の置換基を示す〕で表される基からなる群から選ばれる連結基を示すが、 $X$ が単結合である場合には、 $R^1$ が無置換のジカルバークロゾードデカボラン-イル基であり、かつ $R^2$ がヒドロキシル基である場合、及び $R^1$ が

-ヒドロキシフェニル基で置換されたジカルバークロゾードデカボラン-イル基であり、かつ $R^2$ がヒドロキシル基である場合を除く〕

で表される化合物又はその塩。

【請求項 7】  $R^1$ が低級アルキル基を有していてもよいジカルバークロゾードデカボラン-イル基であり、 $R^2$ がカルボキシル基又は低級アルコキシカルボニル基を示し、 $X$ が上記の連結基である請求項 5 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 8】  $R^1$ が低級アルキル基、低級アルケニル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基、低級ヒドロキシアルキル基、低級アルカ

ノイル基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、及び低級アルコキシフェニル基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよいジカルバークロゾードデカボラン-イル基であり、 $R^2$ がヒドロキシル基であり、Xが単結合である請求項5に記載の化合物又はその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、新規なジカルバークロゾードデカボラン誘導体に関するものである。また、本発明は、上記ジカルバークロゾードデカボラン誘導体を有効成分として含む医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】

ジカルバークロゾードデカボラン（以下、本明細書において「カルボラン」の略称を用いる。）は2個の炭素原子と10個のホウ素原子を含む20面体のクラスター化合物であり、両原子は6配位である。カルボランにはクラスター中の炭素原子の配置により3種の異性体、すなわち1, 2-ジカルバークロゾードデカボラン（オルト-カルボラン）、1, 7-ジカルバークロゾードデカボラン（メタ-カルボラン）、1, 12-ジカルバークロゾードデカボラン（パラ-カルボラン）が存在する。これらの構造はホウ素化合物の中でも特異であり、熱的に極めて安定で、炭化水素と比較しうる程度の疎水性を有するという特徴がある。

【0003】

現在までのカルボランを構成要素とする化合物の用途として主たるものは、 $^{10}\text{B}$ -中性子捕捉療法（BNCT）への応用である。 $^{10}\text{B}$ -中性子捕捉療法は、主としてグリオーマやメラノーマに対する療法として発展しつつある。 $^{10}\text{B}$ 原子に熱中性子（低速中性子）を照射すると、2.4 MeV のエネルギーをもつ $\alpha$ 線を放出して $^7\text{Li}$ と $^4\text{He}$ に分解する。その $\alpha$ 線の到達距離は約 $10\mu\text{m}$ であり、これは細胞の径に相当する。従って、 $^{10}\text{B}$ 原子を取り込んだ細胞のみを破壊し、他の細胞に障害を与えないという効果が期待できる。BNCTの発展には、癌細胞に中性子照射で細胞を破壊しうる濃度の $^{10}\text{B}$ 原子をいかに選択的に取り込ませるかが重要である。その目的のために、低毒性で、 $^{10}\text{B}$ 原子含有量が多く、合成の容易なオル

ト-カルボラン骨格が用いられている。また、オルト-カルボランを含む核酸前駆体、アミノ酸、ポルフィリン等が合成され、試用されている。

【0 0 0 4】

【発明が解決しようとする課題】

従来、カルボラン化合物の研究はBNCTに適した化合物の創製のみに関心が持たれ、カルボランを細胞内に導入する目的のために、生体類縁化合物にカルボラン骨格を付与する設計がなされている。しかし、これまでの手法はカルボラン自身の性質を生体内の分子認識に利用したドラッグデザインとは言い難い。一方、本発明の課題は、カルボラン自身の物理的及び化学的性質を理解した上で、カルボランを疎水性ファーマコフォアとして医薬の部分構造に用い、新規な生理活性物質を提供することにある。

【0 0 0 5】

一般に、リガンド-レセプター複合体の安定化には水素結合、分子の形状とともに疎水性相互作用が寄与していることから、カルボランを疎水部分として導入することにより、リガンド-レセプター複合体の安定性を高め、所望の生理活性を高めることができるものと考えられる。本発明で提供されるカルボラン含有核内レセプターリガンドは、BNCTへの適用においては癌細胞へのターゲティングの面で有望な化合物であり、また、核内レセプターを介する作用薬としては、優れた活性を持ちつつ、従来の医薬とは異なる体内動態が期待される化合物である。

【0 0 0 6】

すなわち、本発明の課題は、カルボラン骨格をファーマコフォアとして有する生理活性化合物を提供することにある。さらに具体的には、優れた生理活性を有し、細胞毒性の少ない核内受容体調節剤などに有用な新規物質を提供することにある。また、該化合物を有効成分として含み、白血病に対する分化誘導療法剤やエストロゲン作用剤としてに有用な医薬を提供することも本発明の課題である。

【0 0 0 7】

【課題を解決するための手段】

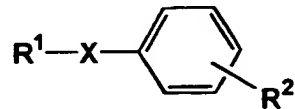
本発明者は上記の課題を解決すべく鋭意努力した結果、下記一般式（I）で表さ

れるジカルパークロゾードデカボラン構造を有する化合物がレチノイン酸受容体などの核内受容体のリガンドとして優れた活性を有しており、白血病に対する分化誘導療法剤などに優れた治療効果を発揮できることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0008】

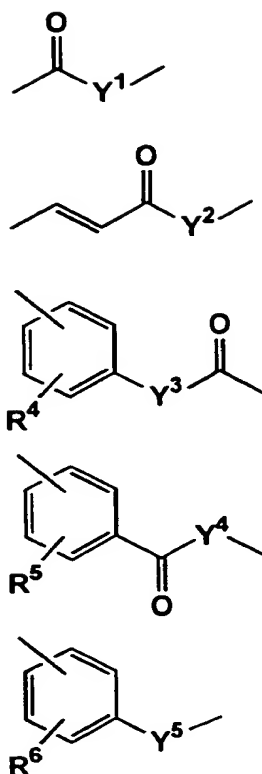
すなわち、本発明は、下記の一般式（I）：

【化5】



〔式中、 $\text{R}^1$ は低級アルキル基、低級アルケニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基、低級ヒドロキシアルキル基、モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル置換アルキル基、低級アルカノイル基、置換基を有していてもよいアリール基、及び置換基を有していてもよい低級アラルキル基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよいジカルパークロゾードデカボランニール基を示し； $\text{R}^2$ はカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、又はヒドロキシ基を示し；Xは単結合を示すか、又は下記の式：

【化 6】



〔式中、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、及び $Y^5$ はそれぞれ独立に酸素原子又は-N ( $R^3$ ) - (式中、 $R^3$ は水素原子又は低級アルキル基を示す) を示し、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ はそれぞれ独立に水素原子を示すか、又はフェニル基上の1個若しくは2個以上の置換基を示す〕で表される基からなる群から選ばれる連結基を示す〕で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含む医薬を提供するものである。

【0009】

上記発明の好ましい態様によれば、

(1)  $R^1$ が低級アルキル基を有していてもよいジカルバークロゾードデカボラン-イル基であり、 $R^2$ がカルボキシル基又は低級アルコキシカルボニル基を示し、Xが上記の連結基である式(I)の化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含む医薬；及び

(2)  $R^1$ が低級アルキル基、低級アルケニル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基、低級ヒドロキシアルキル基、低級アルカノイル基、フ

エニル基、ヒドロキシフェニル基、及び低級アルコキシフェニル基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよいジカルバークロゾードデカボラン-イル基であり、 $R^2$ がヒドロキシル基であり、Xが単結合である式(I)の化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含む医薬が提供される。

## 【0010】

上記式(I)で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩は核内リセプターのリガンドとして作用することができる。従って、この医薬はレチノイド作用剤やエストロゲン作用剤として有用であり、さらに癌、リウマチ、動脈硬化、糖尿病、臓器移植の際の拒絶反応、移植片対宿主病の治療及び／又は予防に有用である。特に、上記(1)で定義された化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含む上記医薬は、例えば、レチノイド作用剤として白血病の治療に用いることができる。また、上記(2)で定義された化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含む上記医薬は、例えば、エストロゲン作用剤として月経障害、骨粗鬆症、又は癌の予防及び／又は治療に有用である。

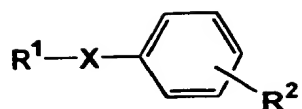
## 【0011】

また、別の観点からは、上記医薬の製造のための上記式(I)で表される化合物又はその塩の使用、及び白血病の治療方法であって、上記式(I)で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩、好ましくは上記(1)で定義された化合物又は生理学的に許容されるその塩の治療有効量を患者に投与する工程を含む方法、及び固形癌又は重篤な皮膚疾患などの種々の疾患の治療及び／又は予防方法であって、上記式(I)で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩、好ましくは上記(1)で定義された化合物又は生理学的に許容されるその塩の治療有効量を患者に投与する工程を含む方法が提供される。

## 【0012】

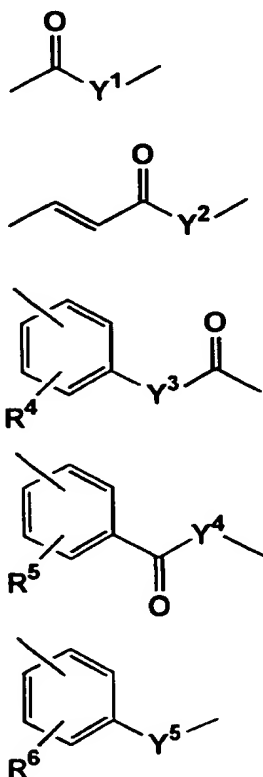
さらに別の観点からは、本発明により、下記の一般式(I)：

【化 7】



〔式中、 $R^1$ は低級アルキル基、低級アルケニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基、低級ヒドロキシアルキル基、モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル置換アルキル基、低級アルカノイル基、置換基を有していてもよいアリール基、及び置換基を有していてもよい低級アラルキル基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよいジカルバークロゾードデカボラン-イル基を示し； $R^2$ はカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、又はヒドロキシ基を示し；Xは単結合を示すか、又は下記の式：

【化 8】



〔式中、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、及び $Y^5$ はそれぞれ独立に酸素原子又は $-N(R^3)$ （式中、 $R^3$ は水素原子又は低級アルキル基を示す）を示し、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ はそれぞれ独立に水素原子を示すか、又はフェニル基上の1個若しくは2

個以上の置換基を示す]で表される基からなる群から選ばれる連結基を示すが、Xが単結合である場合には、 $R^1$ が無置換のジカルバークロゾードデカボラン-1-イル基であり、かつ $R^2$ がヒドロキシル基である場合、及び及び $R^1$ がp-ヒドロキシフェニル基で置換されたジカルバークロゾードデカボラン-1-イル基であり、かつ $R^2$ がヒドロキシル基である場合を除く]

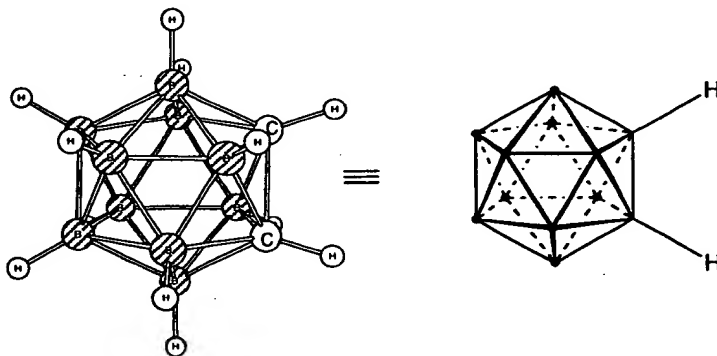
で表される化合物又はその塩が新規物質として提供される。

【0013】

【発明の実施の形態】

1, 2-ジカルバークロゾードデカボラン (オルト-カルボラン) は下記の構造式で表される化合物であり、水素原子を有する10個のホウ素原子 (式中、「B」で示す) と、2個の炭素原子 (式中、「C」で示す) を有している。

【化9】



【0014】

1, 2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル基は、式中のカルボラン環上の1個の炭素原子上の水素原子を除いた残基に相当する基であり、この基が置換基を有する場合には、その置換基は2位の炭素原子上に置換する。ジカルバークロゾードデカボランとして、1, 7-ジカルバークロゾードデカボラン (メタ-カルボラン)、1, 12-ジカルバークロゾードデカボラン (パラ-カルボラン) も知られている。これらは、オルト-カルボランと同様に、1, 7-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル基、及び1, 12-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル基を形成することができ、それぞれ7位及び12位の炭素上に置換基を有することができる。本明細書において用いられる「ジカルバーク



ロゾードデカボラン-イル基」という用語は、ジカルバークロゾードデカボランの 3 種の異性体の残基を包含するものとして用いる。

#### 【0 0 1 5】

本発明の医薬は、ジカルバークロゾードデカボラン-イル基を疎水性ファーマコフォアとして有することを特徴としている。受容体に代表される生体内高分子（以下、単に「受容体」と呼ぶ）は薬物を認識する固有の構造を部分構造として有しており、薬物との空間的な相互作用により安定な結合を形成し、その作用を発現する。この相互作用に関与する複数の官能基あるいはその集団を「ファーマコフォア」という。薬物の疎水性部分は、受容体の結合部位との疎水性相互作用によって結合を安定化するとともに、受容体による薬物の形状認識に重要な意味を持つ。

#### 【0 0 1 6】

本発明の化合物における疎水性ファーマコフォアとは、医薬化合物の部分構造であって、疎水性部分として受容体との結合安定化に寄与している、あるいは寄与が期待される構造を意味している。本発明の化合物は、ジカルバークロゾードデカボラン-イル基を疎水性ファーマコフォアとして有しており、医薬として用いることができる。特に、レチノイド、エストロジェン、アンドロジェン、又はチロイドなどの核内レセプターリガンドが結合する核内レセプターに対して、アゴニスト又はアンタゴニストとして作用することができる。従来、ジカルバークロゾードデカボラン-イル基を有する化合物を B N C T に応用する試みはあるものの、受容体との結合安定化及び受容体との結合安定化による生理活性増強の目的で、ジカルバークロゾードデカボラン-イル基を疎水性ファーマコフォアとして利用した例は知られていない。

#### 【0 0 1 7】

本明細書において、低級アルキル基又は低級アルキル部分を含む置換基（例えば、低級アルコキシカルボニル基、低級アルケニル基、低級ヒドロキシアルキル基、低級アルカノイル基、低級アラルキル基など）の低級アルキル部分は、直鎖状、分枝鎖状、環状、又はそれらの組み合わせのいずれでもよく、炭素数は 1 ～ 6 個、好ましくは 1 ～ 4 個程度である。低級アルキル基としては、例えば、メチル

基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基などを用いることができる。低級アルケニル基としては、炭素数1～6個程度のものを用いることができる。低級アルケニル基に含まれる二重結合の個数は特に限定されないが、通常は1～3個程度、好ましくは1個である。

【0018】

ジカルパークロゾードデカボラン-イル基に存在可能な置換基について具体的に説明すると、低級アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基などを挙げることができ、アミノ基は1個又は2個の置換基（例えば低級アルキル基、低級アルカノイル基など）を有していてもよい。また、低級ヒドロキシアルキル基としてはヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシエチル基などを挙げることができ、低級アルカノイル基としてはアセチル基、プロパノイル基などを挙げることができる。

【0019】

モノ又はジ低級アルキルカルバモイル基で置換されたアルキル基の炭素数は、1～12個、好ましくは8～10個程度である。アリール基としてはフェニル基が好ましく、アラルキル基としてはベンジル基が好ましい。アリール基又はアラルキル基の環上の置換基としては、低級アルキル基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基などを用いることができ、環上の低級アルコキシ基には、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、又は環状アミノ基（ピロリジニル基、ピペリジニル基など）が置換していてもよい。アリール環上の置換基の置換位置は特に限定されないが、パラ位であることが好ましい。

【0020】

$R^2$ が示す低級アルコキシカルボニル基としては、例えば、エトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基などが好ましい。 $R^2$ はベンゼン環の任意の位置に置換していてもよいが、パラ位に置換していることが好ましい。 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、及び $Y^5$ は $-N(R^3)-$ で表される基であることが好ましく、 $R^3$ が示す低級アルキル基としては、上記に具体的に説明したアルキル基を好適に用いることができる。 $R^3$ が水素原子又はメチル基であることが好ましい。 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び

$R^6$ がフェニル基上の置換基を示す場合には、置換基の種類、個数、及び置換位置は特に限定されない。フェニル基上の置換基として、例えば、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、カルボキシル基、アミノ基、アルカノイル基、アラルキル基、ヒドロキシル基などを挙げる事ができるが、これらに限定されることはない。

【0021】

$R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ は水素原子であることが好ましいが、 $Y^5$ が $-N(R^3)-$ （ $R^3$ は低級アルキル基、好ましくはメチル基を示す）である場合には、 $R^6$ は低級アルキル基、例えばメチル基であることが好ましい。 $R^1$ がXにおけるフェニル基に結合する場合には、その結合位置は特に限定されないが、Xに存在する窒素原子又はカルボニル基に対してメタ位又はパラ位に結合することが好ましい。Xが単結合である場合には、 $R^1$ は、 $R^2$ が置換するフェニル基に直接結合する。

【0022】

より具体的には、式(I)で表される化合物において、(1) $R^1$ が低級アルキル基を有していてもよいジカルバークロゾードデカボラン-イル基であり、 $R^2$ がカルボキシル基又は低級アルコキシカルボニル基を示し、Xが上記の連結基である化合物は本発明の好ましい態様である。この化合物において、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、及び $Y^5$ は $-N(R^3)-$ で表される基であることが好ましく、さらに $R^3$ が水素原子であることが好ましい。また、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ が水素原子であることが好ましいが、 $Y^5$ が $-N(R^3)-$ （ $R^3$ は低級アルキル基、好ましくはメチル基を示す）である場合には、 $R^6$ は低級アルキル基、例えばメチル基であることが好ましい。

【0023】

また、別の好ましい化合物として、式(I)で表される化合物において、(2) $R^1$ が低級アルキル基、低級アルケニル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基、低級ヒドロキシアルキル基、低級アルカノイル基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、及び低級アルコキシフェニル基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよいジカルバークロゾードデカボラン-イル基であり、 $R^2$ がヒドロキシル基であり、Xが単結合である化合物を挙げる事ができる。

【0024】

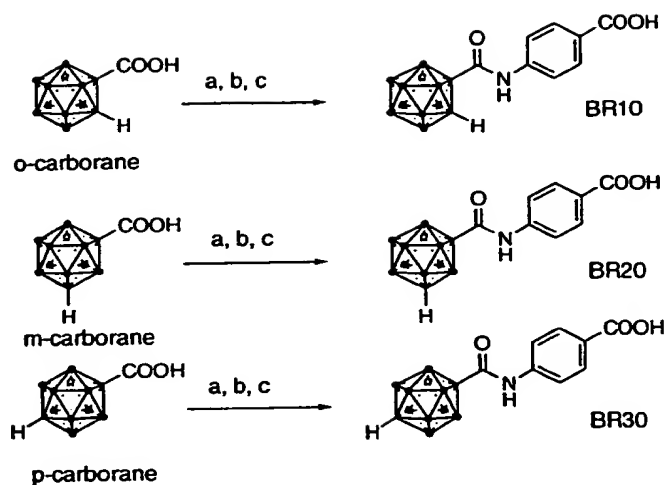
式(I)で表される化合物は、1個又は2個以上の不斉炭素を有する場合があるが、不斉炭素に基づく任意の光学活性体、ジアステレオ異性体などの立体異性体、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体などはいずれも本発明の範囲に包含される。また、式(I)の化合物は酸付加塩又は塩基付加塩として存在する場合があるが、それらも本発明の範囲に包含される。酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩などの鉱酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、マレイン酸塩などの有機酸塩を挙げることができ、塩基付加塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩などの金属塩、アンモニウム塩、トリエチルアミン塩などの有機アミン塩などを挙げることができる。これらのほか、グリシン塩などのアミノ酸塩や、分子内塩（ツビッタイオン）も本発明の範囲に包含される。さらに、本発明の化合物又はその塩は、水和物又は溶媒和物を形成する場合があるが、これらもすべて本発明の範囲に包含される。

【0025】

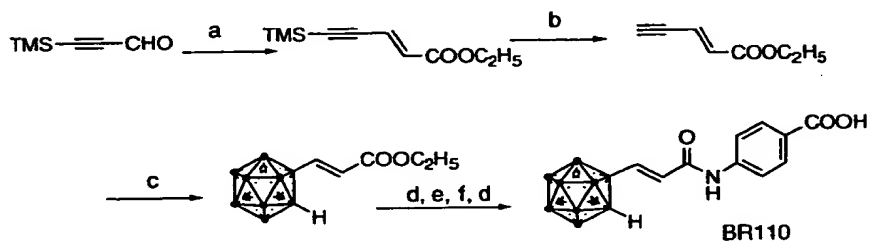
式(I)に包含される代表的な化合物の製造方法を下記のスキームに示す。また、これらの化合物の製造方法を本明細書の実施例に詳細かつ具体的に示した。当業者は、下記のスキームに示された製造方法及び実施例の具体的説明を参照しつつ、原料化合物、反応条件、試薬などを適宜選択し、必要に応じてこれらの方法に適宜の修飾ないし改変を加えることにより、一般式(1)に包含される化合物をいずれも製造することが可能である。なお、式(I)において、Xが単結合であり、 $R^1$ が無置換のジカルバークロゾードデカボラン-イル基であり、かつ $R^2$ がヒドロキシル基である化合物（下記スキームにおいてBE100、200、及び300で示される化合物；J. Chem. Soc. Dalton Trans., pp.401-411, 1998；Zh. Obshch. Khim., 41, pp.1516-20, 1971）；及びXが単結合であり、 $R^1$ が1,2-(4-ヒドロキシフェニル)-1,12-ジカルバークロゾードデカボラン-イル基であり、かつ $R^2$ がヒドロキシル基である化合物（下記スキームにおいてBE160で示される化合物；J. Chem. Soc. Dalton Trans., pp.401-411, 1998）は、それぞれ文献記載の方法に従って製造することが可能である。

[0026]

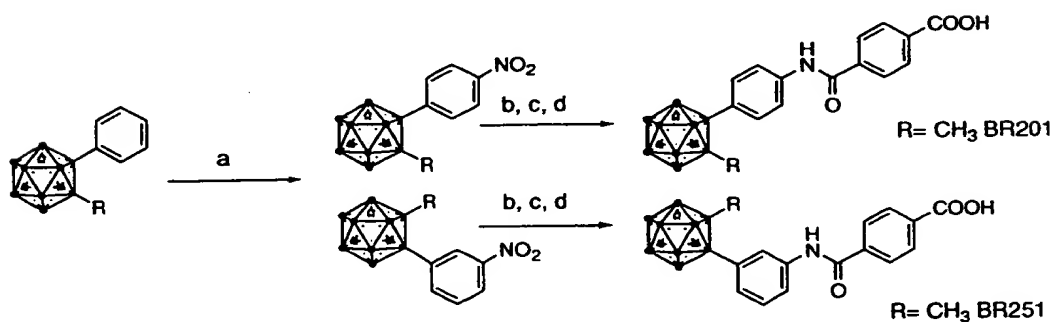
[化10]



a)  $(\text{COCl})_2$ , DMF/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; b) methyl 4-aminobenzoate, DMAP/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; c) KOH/  $\text{H}_2\text{O}$ -THF



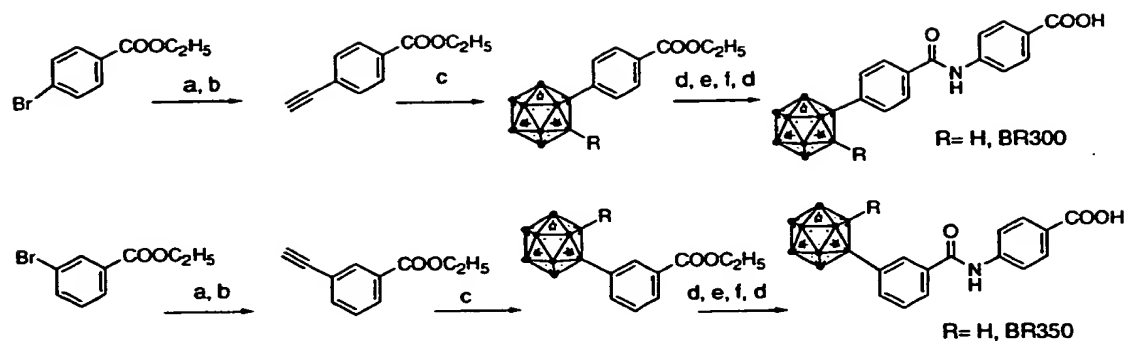
a)  $(\text{EtO})_2\text{POCH}_2\text{COOEt}$ , NaH/ THF; b)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ / EtOH; c) cecaborane (14) /  $\text{CH}_3\text{CN}-\text{C}_6\text{H}_5$ ; d) KOH/  $\text{H}_2\text{O}$ -THF; e)  $(\text{COCl})_2$ , DMF (cat)/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; f) methyl 4-aminobenzoate/ pyridine



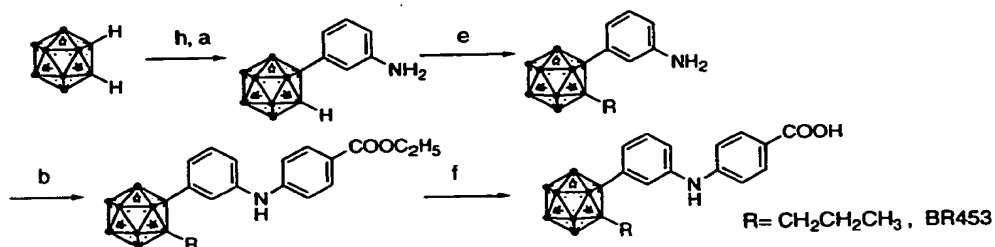
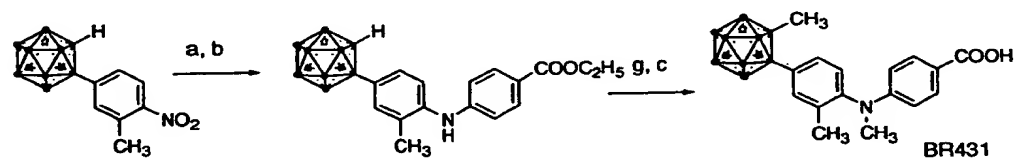
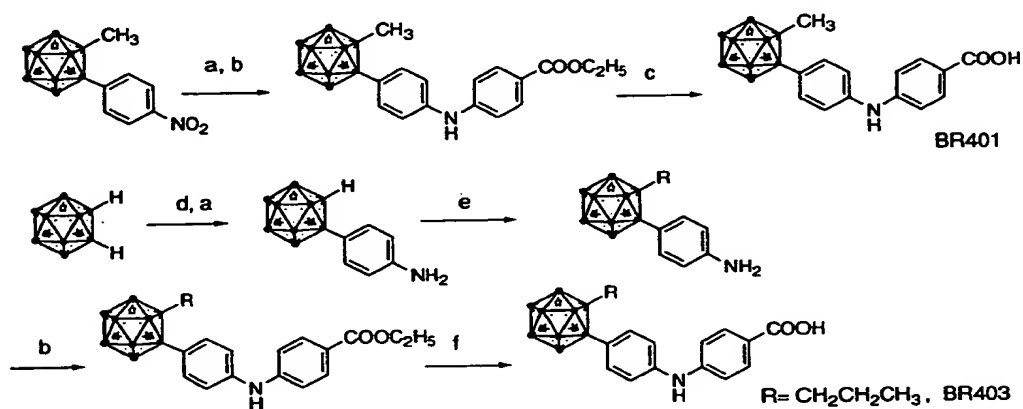
a)  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; b)  $\text{H}_2$ , Pd-C/ EtOH; c) terephthalic acid monomethyl ester chloride/ pyridine; d) KOH/  $\text{H}_2\text{O}$ -THF

[0027]

【化 11】



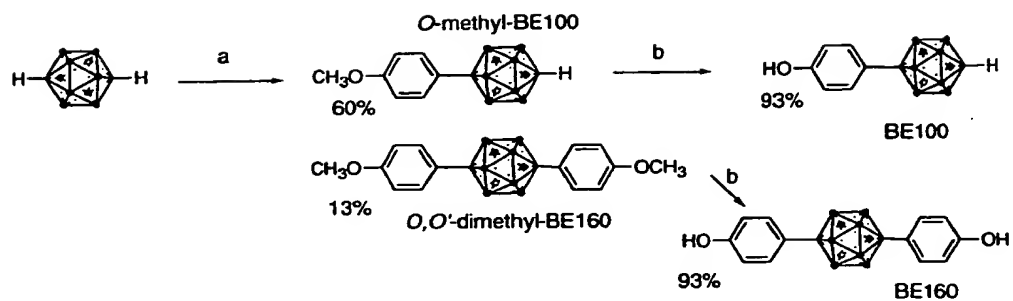
a) ethynyltrimethylsilane,  $(PPh_3)_2PdCl_2$ , CuI,  $iPrNH$ , THF; b)  $K_2CO_3$ /EtOH; c) decaborane (14)/  $CH_3CN-C_6H_6$ ; d)  $KOH$ /  $H_2O$ -THF; e)  $(COCl)_2$ , DMF (cat)/  $CH_2Cl_2$ ; f) methyl 4-aminobenzoate/ pyridine



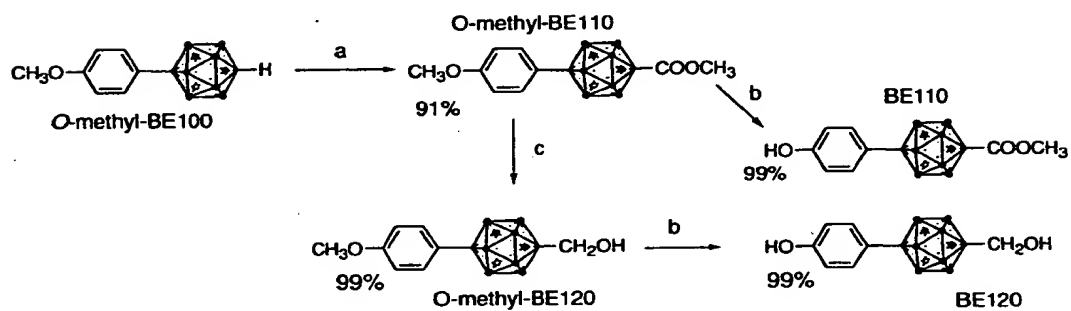
a)  $H_2$ , Pd-C/ EtOH; c) ethyl p-iodobenzoate,  $Cs_2CO_3$ ,  $Pd_2(dba)_3$ , BINAP/ toluene; d)  $KOH$ /  $H_2O$ -THF; e) 1)  $n-BuLi$ , CuCl/ DME, 2) 4-nitroiodobenzene/ pyridine; f)  $H_2SO_4$ /dioxane- $H_2O$ ; g) NaH,  $CH_3I$ / DMF; h) 1)  $n-BuLi$ , CuCl/ DME, 2) 3-nitroiodobenzene/ pyridine

【0028】

【化 1 2】



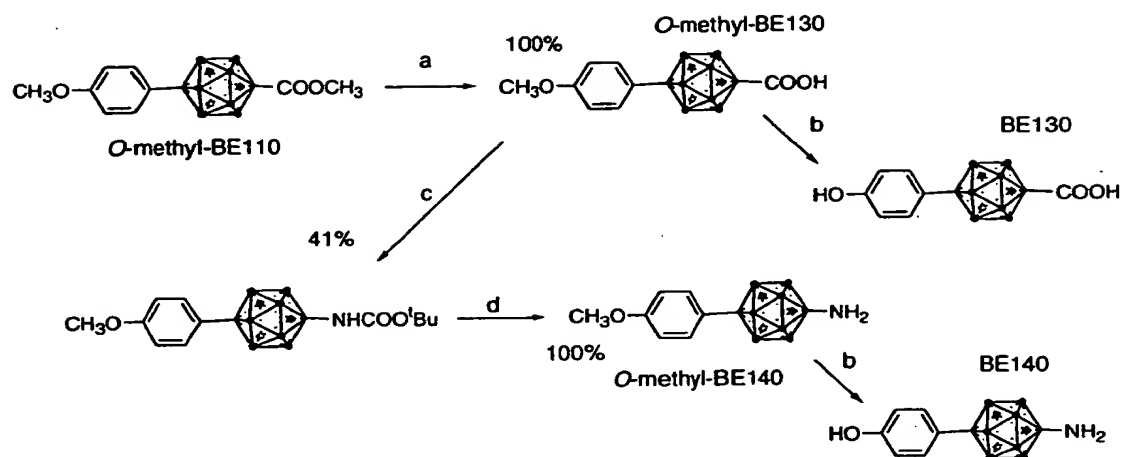
a) 1) n-BuLi, CuCl/DME 2) p-iodoanisole/ pyridine, reflux b)  $\text{BBr}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$



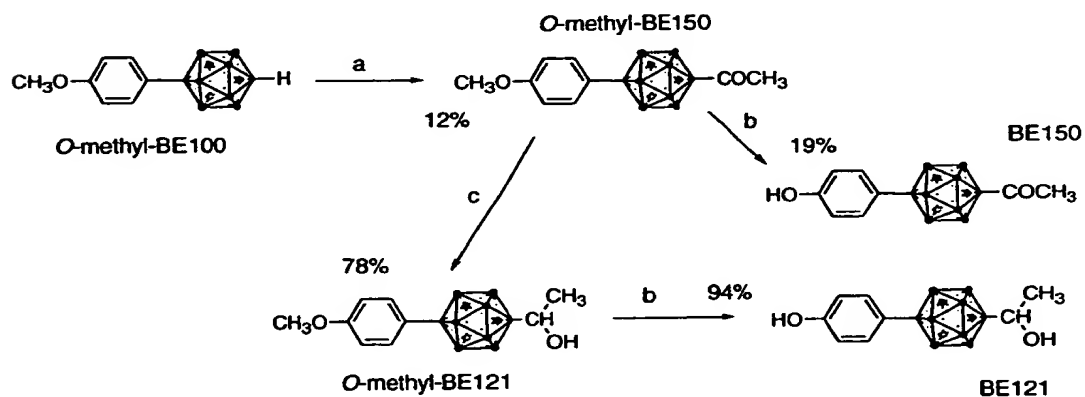
a) 1) n-BuLi/ benzene- $\text{Et}_2\text{O}$  2)  $\text{ClCOOCH}_3$  b)  $\text{BBr}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  c)  $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$

【 0 0 2 9】

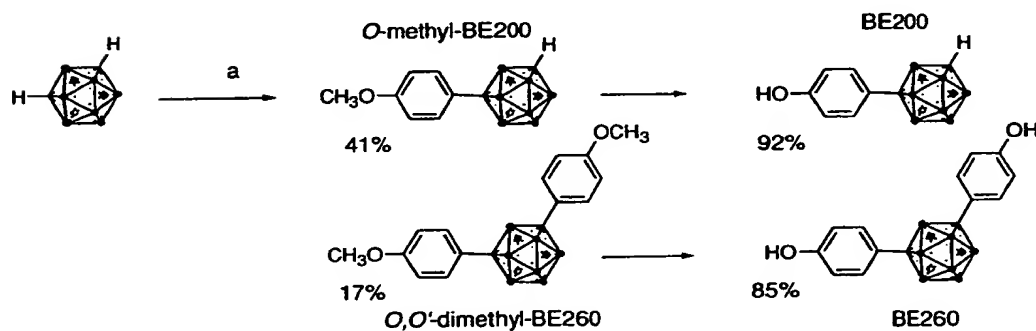
【化 1 3】



a)  $\text{KOH}/\text{H}_2\text{O}-\text{THF}$  b)  $\text{BBr}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  c)  $\text{DPPA}, \text{Et}_3\text{N}, \text{DMAP}/t\text{-BuOH}$  reflux d)  $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$



a) 1)  $n\text{-BuLi}/\text{Et}_2\text{O}$  2)  $\text{CH}_3\text{COC}/\text{THF}$  b)  $\text{BBr}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  c)  $\text{NaBH}_4, \text{EtOH}$



a) 1)  $n\text{-BuLi}, \text{CuCl}/\text{DME}$  2)  $p\text{-iodoanisole}/\text{pyridine}$ , reflux b)  $\text{BBr}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$

【0 0 3 0】



式 (I) で表される化合物は、例えば、核内受容体 (レチノイン酸受容体) のリガンドとして特異的にレチノイン酸受容体による転写活性化を調節する作用を有している。より具体的には、レチノイン酸受容体 RAR、又はレチノイン酸受容体 RXR に親和性を有し、これらの受容体のアゴニスト又はアンタゴニストとして作用することができ、またレチノイン酸の作用増強作用を有する場合もある。これらの作用により、式 (I) で表される化合物は、白血病細胞に対して増殖阻害および正常細胞への分化を促進することができ、白血病に対する分化誘導療法による治療のための医薬として有用であるほか、癌、リウマチ、動脈硬化、糖尿病、臓器移植の際の拒絶反応、移植片対宿主病の治療及び／又は予防に有用である。また、核内受容体への親和性を利用した癌細胞へのターゲティングにより<sup>10</sup>B-中性子捕捉療法における医薬として用いることが可能である。さらに、エストロゲン作用剤として用いることもできる。

#### 【0031】

本発明の医薬の有効成分としては、上記式 (I) で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩、それらの水和物又はそれらの溶媒和物を用いることができる。本発明の医薬としては、上記有効成分をそのまま投与してもよいが、一般的には、上記有効成分と 1 種又は 2 種以上の製剤用添加物を含む医薬組成物を調剤して投与することが望ましい。本発明の医薬の投与経路は特に限定されず。経口又は非経口的に投与することが可能である。

#### 【0032】

経口投与に適する医薬用組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤、及びシロップ剤等を挙げることができ、非経口投与に適する医薬組成物としては、例えば、注射剤、点滴剤、坐剤、吸入剤、点眼剤、点鼻剤、経皮吸収剤、軟膏剤、クリーム剤、及び貼付剤等を挙げることができる。製剤用添加物としては、例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH 調節剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を用いることができ、医薬組成物の形態に応じて適宜のものを選択して使用することが可能である。本発明の医薬の投与量は特に限定されず、有効成分である化合物の種類、予防又は治療の目的

、適用すべき疾患の種類、患者の年齢や症状、投与経路などの条件に応じて適宜の投与量を選択することができる。

【0033】

実施例

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されることはない。なお、実施例中の化合物番号は上記スキーム中の化合物番号に対応している。

【0034】

例 1

1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-カルボン酸100mg(0.531mmol)をジクロロメタン1mlに溶解し、塩化オキサリル101mg(0.795mmol)および触媒としてジメチルホルムアミド(DMF)1滴を加え、室温で3時間攪拌した後、反応液を濃縮した。残渣および4-アミノ安息香酸メチル80.3mg(0.531mmol)をジクロロメタン2mlに懸濁し、0℃で4-ジメチルアミノピリジン130mg(1.06mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で1時間攪拌した。2N塩酸を加えて反応を停止し、ジクロロメタンで抽出した。その有機層を、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=5/1)によって精製し、4-[(1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)カルバモイル]安息香酸メチルを得た(58%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50-3.50 (10H, m), 3.92 (3H, s), 4.35 (1H, br s), 7.55 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.71 (1H, br s), 8.06 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz)。

【0035】

4-[(1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)カルバモイル]安息香酸メチル73mg(0.227mmol)をテトラヒドロフラン(THF)1mlに溶解し、1N水酸化カリウム0.91mlを加え、室温で16時間攪拌した。2N塩酸を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。その有機層を、水、食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム/メタノール=20/1)によって精製し、BR10を得た(6

0%)。

B R 10 : 無色針状晶 (酢酸エチル/ジクロロメタン)

融点 : 249-251°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.00-3.30 (10H, br m), 4.36 (1H, br s), 7.59 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.75 (1H, br s), 8.12 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz)

元素分析 ( $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{B}_{10}\text{NO}_3$ ) 計算値 C, 39.08; H, 5.57; N, 4.56. 実測値 C, 39.13; H, 5.58; N, 4.44.

【 0 0 3 6 】

1,7-ジカルパークロゾードデカボラン-1-カルボン酸から、B R 10と同様の製造方法によってB R 20を合成した。

B R 20 : 無色針状晶 (酢酸エチル/ジクロロメタン)

融点 : 271-273°C ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.30-3.20 (10H, br m), 4.30 (1H, br s), 7.69 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.89 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 9.74 (1H, s), 12.87 (1H, br s).

【 0 0 3 7 】

1,12-ジカルパークロゾードデカボラン-1-カルボン酸から、B R 10と同様の製造方法によってB R 30を合成した。

B R 30 : 無色針状晶 (酢酸エチル/ヘキサン) ; 融点 : >300°C ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.40-3.20 (10H, br m), 3.94 (1H, br s), 7.61 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.86 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 9.36 (1H, s), 12.80 (1H, br s).

【 0 0 3 8 】

例 2

エチニルトリメチルシラン5.0g(50.9mmol)を乾燥ジエチルエーテル50mlに溶解し、1.6Mのn-ブチルリチウム/ヘキサン溶液35.0ml(56.0mmol)をアルゴン雰囲気下、0°Cで滴下し、同温で1時間攪拌した。DMF 3.72g(50.9mmol)をジエチルエーテル20mlに溶解し、5°C以下で30分間かけて滴下した後、室温で2時間攪拌した。2N塩酸を加えて反応を停止し、ジエチルエーテルで抽出した。その有機層を、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。蒸留(40-45°C/15mmHg)によって精製し、3-(トリメチルシリル)

プロピオールアルデヒドを得た (28%)。

無色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.27 (9H, s), 9.17 (1H, s).

【0039】

水素化ナトリウム556mg(13.9mmol)をTHF7mlに懸濁し、アルゴン雰囲気下、ジエチルホスホノ酢酸エチル3.12g(13.9mmol)をTHF7mlに溶解して滴下した。反応液を室温で30分間攪拌した後、3-(トリメチルシリル)プロピオールアルデヒドをTHF7mlに溶解して0℃で滴下した。室温で1.5時間攪拌した後、反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。その有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液: ヘキサン→ヘキサン/酢酸エチル=50/1)によって精製し、エチル 5-トリメチルシリル-(E)-2-ペンテン-4-イノエートを得た (65%)。

無色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.21 (9H, s), 1.29 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 4.21 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 6.24 (1H, d,  $J = 15.9$  Hz), 6.74 (1H, d,  $J = 15.9$  Hz).

【0040】

エチル 5-トリメチルシリル-(E)-2-ペンテン-4-イノエート800mg(4.07mmol)をエタノール10mlに溶解し、炭酸カリウム563mg(4.07mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。2N塩酸を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。その有機層を、水、食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、エチル (E)-2-ペンテン-4-イノエートを得た (79%)。

無色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.34 (1H, dd,  $J = 0.7, 2.4$  Hz), 4.23 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 6.32 (1H, dd,  $J = 0.7, 15.9$  Hz), 6.72 (1H, dd,  $J = 2.4, 15.9$  Hz).

【0041】

エチル (E)-2-ペンテン-4-イノエート360mg(2.90mmol)およびデカボラン(14)532mg(4.35mmol)を混合し、アセトニトリル1.5mlおよびベンゼン15ml中、アルゴン

雰囲気下で17時間還流した。反応液を濃縮した後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル=10/1）によって精製し、3-（1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル）-(E)-アクリル酸エチルを得た（64%）。

無色プリズム晶（ヘキサン）

融点：68-69℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.50-3.40 (10H, br m), 3.69 (1H, br s), 4.22 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 6.20 (1H, d,  $J = 15.4$  Hz), 6.84 (1H, d,  $J = 15.4$  Hz)

元素分析 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{B}_{10}\text{O}_2$ ) 計算値 C, 34.70; H, 7.49. 実測値 C, 34.41; H, 7.66.

【0042】

3-（1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル）-(E)-アクリル酸エチル 220mg (0.908mmol) を THF 5ml に溶解し、1N 水酸化カリウム 1.82ml を加えて、室温で7時間攪拌した。2N 塩酸を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。その有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム／メタノール=10/1）によって精製し、3-（1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル）-(E)-プロペノン酸を得た（74%）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.40-3.20 (10H, br m), 5.47 (1H, br s), 6.22 (1H, d,  $J = 15.4$  Hz), 6.92 (1H, d,  $J = 15.4$  Hz), 13.00 (1H, br).

【0043】

上記で得られたプロペノン酸化合物 60mg (0.28mmol) をジクロロメタン 1ml に溶解し、塩化オキサリル 53.3mg (0.42mmol) および触媒として DMF 1滴を加えた。室温で1時間攪拌した後、反応液を濃縮した。残渣をピリジン 1ml に溶解し、4-アミノ安息香酸メチル 46.6mg (0.308mmol) を加えた。室温で18時間攪拌した後、2N 塩酸を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。その有機層を、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル=5/1）によって精製し、4-[2-(1,2-ジカルバークロゾードデカ

ボラン-1-イル)-(E)-エテニルカルボキサミド]安息香酸メチルを得た(44%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50-3.50 (10H, m), 3.72 (1H, br s), 3.91 (3H, s), 6.37 (1H, d,  $J = 15.0$  Hz), 6.96 (1H, d,  $J = 15.0$  Hz), 7.40 (1H, br s), 7.64 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.04 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz)

HRMS( $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{B}_{10}\text{NO}_3$ ) 計算値 347.2524, 実測値 347.2534.

【0044】

上記で得られた安息香酸メチル化合物36mg(0.104mmol)をTHF1mlに溶解し、1N水酸化カリウム0.468mlを加え、室温で36時間攪拌した。2N塩酸を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。その有機層を水、食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム/メタノール=50/1→5/1)によって精製し、4-[2-(1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)-(E)-エテニルカルボキサミド]安息香酸(BR110)を得た(39%)。

無色針状晶(酢酸エチル/ヘキサン)

融点:  $>300^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40-3.20 (10H, br m), 5.50 (1H, br s), 6.67 (1H, d,  $J = 15.1$  Hz), 6.98 (1H, d,  $J = 15.1$  Hz), 7.73 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.92 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 10.62 (1H, s), 12.75 (1H, br)

HRMS( $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{B}_{10}\text{NO}_3$ ) 計算値 333.2368, 実測値 333.2367.

【0045】

例3

エチニルベンゼン5.51g(53.9mmol)およびデカボラン(14)2.64g(21.6mmol)を混合し、アセトニトリル5.5mlおよびベンゼン55ml中、アルゴン雰囲気下で4日間還流した。その後、反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン)によって精製して、1-フェニル-1,2-ジカルバークロゾードデカボランを得た(74%)。

無色プリズム晶(ヘキサン)

融点:  $66-67^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50-3.50 (10H, br m), 3.97 (1H, br s), 7.33 (2H, m), 7.39 (1H, m), 7.49 (2H, m).

## 【0046】

1-フェニル-1,2-ジカルバークロゾードデカボラン950mg(4.31mmol)を乾燥ジエチルエーテル15mlに溶解し、アルゴン雰囲気下、1.54Mのn-ブチルリチウム/ヘキサン溶液2.8ml(4.31mmol)を0℃で滴下した。反応液を室温で3時間攪拌した後、-78℃に冷却し、ヨウ化メチル673mg(4.74mmol)のTHF3ml溶液を滴下し、さらに-78℃から室温で16時間攪拌した。2N塩酸を加えて反応を停止し、ジエチルエーテルで抽出した。その有機層を水、食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン）によって精製し、1-メチル-2-フェニル-1,2-ジカルバークロゾードデカボランを得た（94%）。

無色プリズム晶（ヘキサン）

融点：102-103℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50-3.50 (10H, br m), 1.69 (3H, s), 7.39 (2H, m), 7.45 (1H, m), 7.65 (2H, m)

HRMS( $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{B}_{10}$ ) 計算値 234.2412, 実測値 234.2422.

## 【0047】

濃硝酸および濃硫酸の混合液(15:85, v/v)17.5mlに、1-メチル-2-フェニル-1,2-ジカルバークロゾードデカボラン900mg(3.84mmol)のジクロロメタン17.5ml溶液を0℃で滴下し、室温で4時間攪拌した。反応液を氷上に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。その有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン/酢酸エチル=30/1）によって精製し、4-(2-メチル-1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)ニトロベンゼン(a) (34%)および3-(2-メチル-1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)ニトロベンゼン(b) (57%)を得た。

## 【0048】

(a)無色プリズム晶（酢酸エチル/ヘキサン）

融点：105-106℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50-3.50 (10H, br m), 1.73 (3H, s), 7.87 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.26 (2H, d, J = 9.0 Hz)

HRMS( $C_9H_{17}B_{10}NO_2$ ) 計算値279.2262, 実測値 279.2264.

(b)無色プリズム晶 (酢酸エチル/ヘキサン)

融点: 126-127°C

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.50-3.50 (10H, br m), 1.74 (3H, s), 7.64 (1H, t,  $J$  = 8.1 Hz), 8.01 (1H, ddd,  $J$  = 1.1, 2.0, 8.1 Hz), 8.34 (1H, ddd,  $J$  = 1.1, 2.0, 8.1 Hz), 8.53 (1H, t,  $J$  = 2.0 Hz)

HRMS( $C_9H_{17}B_{10}NO_2$ ) 計算値279.2262, 実測値279.2243.

【0049】

4-(2-メチル-1,2-ジカルバクロゾードデカボラン-1-イル)ニトロベンゼン349mg(1.25mmol)をエタノール25mlに溶解し、大気圧の水素雰囲気下、10% Pd/C 87mgを用いて室温で1時間水素化した。触媒を濾別した後、濾液を濃縮し、4-(2-メチル-1,2-ジカルバクロゾードデカボラン-1-イル)アニリンを得た (95%)

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.40-3.50 (10H, br m), 1.68 (3H, s), 4.01 (2H, br), 6.62 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 7.39 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz).

【0050】

上記で得られたアニリン化合物100mg(0.401mmol)をピリジン2.5mlに溶解し、塩化テレフタル酸モノメチルエステル119mg(0.599mmol)を0°Cで加え、室温で3時間攪拌した。2N塩酸を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。その有機層を、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出液: ジクロロメタン/ヘキサン=3/2→2/1) によって精製し、4-[4-(2-メチル-1,2-ジカルバクロゾードデカボラン-1-イル)フェニルカルバモイル]安息香酸メチルを得た (96%)。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.50-3.50 (10H, br m), 1.71 (3H, s), 3.97 (3H, s), 7.66 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 7.70 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 7.91 (1H, br s), 7.93 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 8.18 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz).

【0051】

上記で得られた安息香酸メチル化合物140mg(0.34mmol)をTHF 2mlに溶解し、1



N水酸化カリウム0.68mlを加え、室温で14時間攪拌した。2N塩酸を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。その有機層を、水、食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム／メタノール=5/1）によって精製し、4-[4-(2-メチル-1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)フェニルカルバモイル]安息香酸（BR201）を得た（98%）。

無色針状晶（酢酸エチル／ヘキサン）

融点：>300℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.40-3.20 (10H, br m), 1.74 (3H, s), 7.71 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.91 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.04 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.08 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 10.66 (1H, s), 13.32 (1H, br)

元素分析( $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{B}_{10}\text{NO}_3$ ) 計算値 C, 51.37; H, 5.83; N, 3.52. 実測値 C, 51.13; H, 5.68; N, 3.37.

【0052】

上記の方法を用い、3-(2-メチル-1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)ニトロベンゼンを4-[3-(2-メチル-1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)フェニルカルバモイル]安息香酸（BR251）に変換した。

無色針状晶（酢酸エチル／ヘキサン）

融点：284-286℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.40-3.20 (10H, br m), 1.77 (3H, s), 7.45 (1H, br d,  $J = 8.2$  Hz), 7.49 (1H, t,  $J = 8.2$  Hz), 8.05 (1H, br d,  $J = 8.2$  Hz), 8.06 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.09 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.25 (1H, br s), 10.61 (1H, s), 13.30 (1H, br)

HRMS( $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{B}_{10}\text{NO}_3$ ) 計算値397.2681, 実測値397.2683

元素分析( $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{B}_{10}\text{NO}_3/0.2 \text{H}_2\text{O}$ ) 計算値 C, 50.91; H, 5.88; N, 3.49. 実測値 C, 50.71; H, 5.97; N, 3.36.

【0053】

例4

4-ブromo安息香酸エチル1.5g(6.55mmol)、エチニルトリメチルシラン965mg(9.82

mmol)、ジイソプロピルアミン1.39g(13.7mmol)、ヨウ化銅 ( I ) 25mg(0.131mmol)、および塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) 184mg(0.262mmol)を混合し、乾燥THF10ml中アルゴン雰囲気下、45℃で4時間加熱した。水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。その有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=100/1) によって精製し、4-[(トリメチルシリル)エチニル]安息香酸エチルを得た(73%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.26 (9H, s), 1.39 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 4.37 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 7.51 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.97 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz).

【0054】

4-[(トリメチルシリル)エチニル]安息香酸エチル1.15g(4.67mmol)をTHF10mlに溶解し、1Mフッ化テトラブチルアンモニウム/THF溶液5.14mlを0℃で滴下した。室温で30分間攪拌した後、水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。その有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=20/1) によって精製し、4-エチニル安息香酸エチルを得た (40%)。

無色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.23 (1H, s), 4.38 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.55 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 8.00 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz).

【0055】

4-エチニル安息香酸エチル320mg(1.84mmol)およびデカボラン (14) 337mg(2.76mmol)を混合し、アセトニトリル1mlおよびベンゼン15ml中、アルゴン雰囲気下で3日間還流した。反応液を濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=15/1) によって精製し、4-(1,2-ジカルバクロゾードデカボラン-1-イル)安息香酸エチルを得た (71%)。

無色フレーク (エタノール)

融点: 111-112℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.39 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.50-3.50 (10H, br m), 4.01 (1H, br s), 4.39 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.54 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.00 (2H

, d, J = 8.8 Hz)

HRMS( $C_{11}H_{20}B_{10}O_2$ ) 計算値 292.2466, 実測値 292.2487.

【0056】

4-(1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)安息香酸エチル374mg(1.28mmol)をTHF5mlに溶解し、1N水酸化カリウム3.84mlを加え、室温で15時間攪拌した。2N塩酸を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。その有機層を、水、食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残った結晶をヘキサンで洗浄して、4-(1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)安息香酸を得た。

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.40-3.20 (10H, br m), 5.88 (1H, br s), 7.72 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.94 (2H, d, 8.5 Hz), 13.29 (1H, br).

【0057】

上記で得られた安息香酸化合物140mg(0.53mmol)をジクロロメタン1.5mlに懸濁し、塩化オキサリル202mg(1.59mmol)および触媒としてDMF1滴を加えた。室温で1時間攪拌した後、反応液を濃縮した。残渣をピリジン1.5mlに溶解し、4-アミノ安息香酸メチル84.0mg(0.556mmol)を加えた。室温で15時間攪拌した後、2N塩酸を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。その有機層を、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル=3/1）によって精製し、4-[4-(1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)フェニル]カルボキサミド]安息香酸メチルを得た(48%)。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.50-3.50 (10H, m), 3.92 (3H, s), 4.02 (1H, br s), 7.62 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.89 (1H, br s), 8.07 (2H, d, J = 8.8 Hz).

【0058】

上記で得られた安息香酸メチル化合物94mg(0.236mmol)をTHF3mlに溶解し、1N水酸化カリウム1.18mlを加え、40℃で16時間攪拌した。2N塩酸を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。その有機層を、水、食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグ

ラフィー（溶出液：クロロホルム／メタノール=5/1）によって精製し、4-[[4-(1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)フェニル]カルボキサミド]安息香酸（BR300）を得た（41%）。

無色針状晶（酢酸エチル）

融点：>300℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.40-3.20 (10H, br m), 5.92 (1H, br s), 7.76 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.88 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.94 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.95 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 10.61 (1H, s), 12.80 (1H, br)

元素分析( $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{B}_{10}\text{NO}_3$ ) 計算値 C, 50.12; H, 5.52; N, 3.65. 実測値 C, 50.18; H, 5.80; N, 3.41.

【0059】

3-ブromo安息香酸エチル1.0g(4.37mmol)、エチニルトリメチルシラン644mg(6.56mmol)、ジイソプロピルアミン929mg(9.20mmol)、ヨウ化銅（I）16.6mg(0.0872mmol)、および塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）123mg(0.175mmol)を混合し、乾燥THF 8ml中アルゴン雰囲気下、45℃で5時間加熱した。冷却後、水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。その有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル=50/1）によって精製し、3-[(トリメチルシリル)エチニル]安息香酸エチルを得た(90%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.26 (9H, s), 1.40 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 4.38 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.38 (1H, dd,  $J = 7.3, 8.3$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.13 (1H, s).

【0060】

3-[(トリメチルシリル)エチニル]安息香酸エチル1.04g(4.22mmol)のエタノール10ml溶液に、炭酸カリウム583mg(4.22mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解した。その有機層を、水、食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル=30/1）によって精製し、3-エチニル安息香酸エチルを得た(96%)。

無色針状晶

融点：36-37℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.12 (1H, s), 4.34 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.41 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.66 (1H, dt,  $J = 7.8, 1.5$  Hz), 8.03 (1H, dt,  $J = 7.8, 1.5$  Hz), 8.17 (1H, t,  $J = 1.5$  Hz).

【0 0 6 1】

4-(1,2-ジカルパークロゾードデカボラン-1-イル)安息香酸エチルの場合と同様に、3-エチニル安息香酸エチルをデカボラン(14)と反応させて、3-(1,2-ジカルパークロゾードデカボラン-1-イル)安息香酸エチルに変換した。生成物の収率は68%であった。

無色フレーク (エタノール)

融点：168-169℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41 (3H, t,  $J = 7.7$  Hz), 1.50-3.50 (10H, m), 4.04 (1H, br s), 4.40 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.43 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz), 7.70 (1H, dd,  $J = 1.1, 2.2, 7.7$  Hz), 8.07 (1H, dt,  $J = 7.7, 1.1$  Hz), 8.10 (1H, t,  $J = 1.7$  Hz)

HRMS( $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{B}_{10}\text{O}_2$ ) 計算値 292.2466, 実測値 292.2474.

【0 0 6 2】

B R 300と同様の製造方法によって、3-(1,2-ジカルパークロゾードデカボラン-1-イル)安息香酸エチル (B R 351) から、4-[3-(1,2-ジカルパークロゾードデカボラン-1-イル)フェニル]カルボキサミド]安息香酸を製造した。

無色針状晶 (酢酸エチル/ヘキサン)

融点：236-239℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.40-3.20 (10H, br m), 5.89 (1H, br s), 7.60 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.82 (1H, br d,  $J = 8.0$  Hz), 7.86 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.95 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.04 (1H, br d,  $J = 8.0$  Hz), 8.05 (1H, br s), 10.61 (1H, s), 12.89 (1H, br)

HRMS( $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{B}_{10}\text{NO}_3$ ) 計算値 383.2524 実測値 383.2542

元素分析( $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{B}_{10}\text{NO}_3/0.5 \text{H}_2\text{O}$ ) 計算値 C, 48.97; H, 5.65; N, 3.57. 実測値 C, 48.

99; H, 5.83; N, 3.49.

【 0 0 6 3 】

#### 例 5

1,2-ジカルバークロゾードデカボラン 4.0g(27.7mmol)のDME 100ml溶液に、アルゴン雰囲気下0℃で 1.54M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 37.8ml(58.2mmol)を滴下した。混合液を室温で30分間攪拌し、塩化銅7.13g(72.0mmol)を一度に添加し、さらに室温で2時間攪拌した。その後、ピリジン16.7ml(208mmol)を添加し、4-インドニトロベンゼン8.28g(33.3mmol)を一度に添加して、100℃で22時間加熱した。冷却後、ジエチルエーテルで希釈し、室温で12時間攪拌し、不溶物をセライトで濾別した。濾液を2N塩酸、水、食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：n-ヘキサン/酢酸エチル=7/1）で精製して、4-(1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)ニトロベンゼンを得た（75%）。

無色プリズム（酢酸エチル/ヘキサン）

融点：170-172℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50-3.50 (10H, br m), 4.02 (1H, br s), 7.67 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 8.21 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz)

【 0 0 6 4 】

4-(1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)ニトロベンゼン5.45g(20.5mmol)のエタノール220ml溶液を、大気圧の水素雰囲気下、10% Pd/C 1.36gを用いて、室温で3時間水素化した。触媒を濾別した後、濾液を濃縮し、4-(1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)アニリンを得た(85%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50-3.50 (10H, br m), 3.83 (3H, br), 6.56 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 7.27 (2H, d,  $J$  = 9.2 Hz)

【 0 0 6 5 】

水素化ナトリウム 40.8mg(1.02mmol)をDMF 1mlに懸濁し、4-(1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)アニリンを200mg(0.850mmol)をDMF 3mlに溶解して添加した。反応液を室温で5分間攪拌した後、ヨウ化n-プロピル217mg(1.28mmol)を加え、さらに室温で1.5時間攪拌した。2N塩酸を加えて反応を停止した

後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、ジエチルエーテルで抽出した。その有機層を水、食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル=5/1）で精製して、4-(2-プロピル-1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)アニリンを得た（82%）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.74 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.41 (2H, m), 1.50-3.50 (10H, br m), 1.73 (2H, m), 3.90 (2H, br), 6.60 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.36 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz)

【0066】

4-(2-プロピル-1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)アニリン175mg(0.631mmol)、4-ヨード安息香酸エチル192mg(0.695mmol)、炭酸セシウム288mg(0.884mmol)、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム(0) 11.6mg(0.0127mmol)、2,2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1,1'-ビナフチル19.6mg(0.0315mmol)を混合し、乾燥トルエン中、100～110℃で27時間加熱した。その後、水を加えて反応を停止し、ジエチルエーテルで抽出した。その有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン／ヘキサン=1/1）で精製して、4-[4-(2-プロピル-1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)フェニルアミノ]安息香酸エチルの淡黄色針状晶を得た（53%）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.77 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.39 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.44 (2H, m), 1.50-3.50 (10H, br m), 1.76 (2H, m), 4.36 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 6.15 (1H, s), 7.09 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.10 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.52 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.98 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz)

【0067】

4-[4-(2-プロピル-1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)フェニルアミノ]安息香酸エチル130mg(0.305mmol)を水1.5ml-ジオキサン5mlに溶解して濃硫酸1mlを加えた後、反応液を100℃で15時間加熱した。反応液を氷上に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。その有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサ

ン／酢酸エチル=2/1→1/1) で精製して、4-[4-(2-プロピル-1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)フェニルアミノ]安息香酸 (B R 403) を得た (68%)

無色針状晶 (溶出液：酢酸エチル／ヘキサン)

融点：216-217℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.71 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.36 (2H, m), 1.50-3.20 (10H, br m), 1.80 (2H, m), 7.17 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.19 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.55 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.84 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 9.06 (1H, s), 12.43 (1H, s)

元素分析 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{B}_{10}\text{NO}_2$ ) 計算値 C, 54.39; H, 6.85; N, 3.52. 実測値 C, 54.09; H, 6.64; N, 3.45.

【0 0 6 8】

4-(1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)ニトロベンゼンと同様の製造方法によって、1,2-ジカルバークロゾードデカボラン2.0g(13.9mmol)、1.54M n-ブチルリチウム／ヘキサン溶液 19.0ml(29.3mmol)、塩化銅3.58g(36.2mmol)、ピリジン8.39ml(104mmol)、及び3-ヨードニトロベンゼン4.15g(16.7mmol)から3-(1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)ニトロベンゼンを合成した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3-(1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)ニトロベンゼン (34%) 及び3-(1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)アニリン (9%) を得た。

無色プリズム

融点：142-143℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50-3.50 (10H, br m), 4.03 (1H, br s), 7.58 (1H, t,  $J = 8.2$  Hz), 7.86 (1H, ddd,  $J = 1.2, 1.8, 8.2$  Hz), 8.28 (1H, ddd,  $J = 1.2, 1.8, 8.2$  Hz), 8.34 (1H, t,  $J = 1.8$  Hz)

【0 0 6 9】

4-(1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)アニリンと同様の製造方法によって、3-(1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)ニトロベンゼンを還元した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3-(1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)アニリン (34%) を得た。



クロゾードデカボラン-1-イル)アニリンを得た (76%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.40-3.50 (10H, br m), 3.85 (2H, br), 3.93 (1H, br s), 6.67 (1H, m), 6.78-6.81 (2H, m), 7.07 (1H, t,  $J = 8.2$  Hz)

【0070】

この化合物を4-(2-プロピル-1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)アニリンと同様の製造方法によって、3-(2-プロピル-1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)アニリンに転化した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル=5/1) で精製して、3-(2-プロピル-1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)アニリンを得た (92%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.74 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.43 (2H, m), 1.50-3.50 (10H, br m), 1.76 (2H, m), 3.80 (2H, br), 6.74 (1H, br d,  $J = 8.0$  Hz), 6.91 (1H, br s), 6.98 (1H, br d,  $J = 8.0$  Hz), 7.13 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz)

【0071】

4-[4-(2-プロピル-1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)フェニルアミノ]安息香酸エチルと同様の製造方法によって、3-(2-プロピル-1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)アニリンから4-[3-(2-プロピル-1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)フェニルアミノ]安息香酸エチルを合成した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出液: ジクロロメタン/ヘキサン=1/1) で精製して、4-[3-(2-プロピル-1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)フェニルアミノ]安息香酸エチルの淡黄色針状晶を得た (89%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.78 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.39 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.45 (2H, m), 1.50-3.50 (10H, br m), 1.79 (2H, m), 4.36 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 6.09 (1H, s), 7.00 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.23 (1H, m), 7.26 (1H, m), 7.32 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 7.39 (1H, br s), 7.97 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz)

【0072】

このエステルを4-[4-(2-プロピル-1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)フェニルアミノ]安息香酸と同様の製造方法によって加水分解した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル=2/1→1/1) で精製して、4-[3-(2-プロピル-1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イ

ル)フェニルアミノ]安息香酸 (BR453) を得た (80%)。

無色針状晶 (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン)

融点: 229-230°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.72 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.38 (2H, m), 1.50-3.20 (10H, br m), 1.84 (2H, m), 7.08 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.22 (1H, br d,  $J = 7.1$  Hz), 7.34-7.41 (3H, m), 7.83 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.94 (1H, s), 12.38 (1H, s)

【0073】

#### 例 6

4-(2-メチル-1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)ニトロベンゼン349mg (1.25mmol) をエタノール25mlに溶解し、大気圧の水素雰囲気下、10% Pd/C 87mgを用いて、室温で1時間水素化した。触媒を濾別した後、濾液を濃縮し、4-(2-メチル-1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)アニリンを得た (95%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40-3.50 (10H, br m), 1.68 (3H, s), 4.01 (2H, br), 6.62 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.39 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz)。

4-(2-メチル-1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)アニリン174mg (0.698mmol)、4-ヨウ化安息香酸エチル193mg (0.699mmol)、炭酸セシウム318mg (0.976mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム(0) 12.8mg (0.0140mmol)、および2,2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1,1'-ビナフチル21.7mg (0.0348mmol) を混合し、乾燥トルエン中、110°Cで24時間加熱した。その後、水を加えて反応を停止し、ジエチルエーテルで抽出した。その有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出液: ジクロロメタン/ヘキサン=1/1) によって精製し、4-[4-(2-メチル-1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)フェニルアミノ]安息香酸エチルの淡黄色針状晶を得た (71%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50-3.50 (10H, br m), 1.39 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.72 (3H, s), 4.36 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 6.15 (1H, br s), 7.09 (4H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.54 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.98 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz)。

【0074】

4-[4-(2-メチル-1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)フェニルアミノ]安息香酸エチル 95 mg (0.239 mmol) を THF 3ml に溶解し、1N 水酸化カリウム 1.20ml を加え、27 時間還流した。2N 塩酸を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。その有機層を水、食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル=2/1）によって精製し、4-[4-(2-メチル-1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)フェニルアミノ]安息香酸（B R 401）を得（31%）、4-[4-(2-メチル-1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)フェニルアミノ]安息香酸エチルを回収した（27%）。

B R 401：無色針状晶（酢酸エチル／ヘキサン）

融点：258-260℃

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.40-3.20 (10H, br m), 1.73 (3H, s), 7.16 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.20 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.56 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.83 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 9.06 (1H, s), 12.42 (1H, br)

元素分析 ( $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{B}_{10}\text{NO}_3$ ) 計算値 C, 52.01; H, 6.27; N, 3.79. 実測値 C, 52.11; H, 6.54; N, 3.64.

【0 0 7 5】

B R 431 を 4-[4-(2-メチル-1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)フェニルアミノ]安息香酸エチルと同様の製造方法によって、[4-(1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)-2-メチル]ニトロベンゼンより合成した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル=5/1→3/1）によって精製し、4-[4-(1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)-2-メチル]フェニルアミノ}安息香酸エチルの淡橙色針状晶を得た（61%）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.38 (3H, t,  $J$  = 7.2 Hz), 1.50-3.50 (10H, br m), 2.26 (3H, s), 3.92 (1H, br s), 4.35 (2H, q,  $J$  = 7.2 Hz), 5.70 (1H, s), 6.95 (2H, d,  $J$  = 9.0 Hz), 7.23 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.27 (2H, dd,  $J$  = 2.4, 8.8 Hz), 7.33 (1H, d,  $J$  = 2.4 Hz), 7.95 (2H, d,  $J$  = 9.0 Hz).

【0 0 7 6】

水素化ナトリウム 33.2mg (0.830mmol) を DMF 1ml に懸濁し、4-[4-(1,2-ジカルバ

ークロゾードデカボラン-1-イル)-2-メチル]フェニルアミノ}安息香酸エチル150mg(0.377mmol)をDMF 3mlに溶解して添加した。反応液を室温で5分間攪拌した後、ヨウ化メチル161mg(1.13mmol)を加え、さらに室温で20分間攪拌した。2N塩酸を加えて反応を停止し、ジエチルエーテルで抽出した。その有機層を水、食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。シリカゲルフラッシュユカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=10/1)によって精製し、4-[N-メチル-[2-メチル-4-(2-メチル-1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)]フェニルアミノ]安息香酸エチルを得た(74%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.50-3.50 (10H, br m), 1.76 (3H, s), 2.14 (3H, s), 3.28 (3H, s), 4.35 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 6.48 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.16 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.53 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.88 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz).

【0077】

4-[N-メチル-[2-メチル-4-(2-メチル-1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)]フェニルアミノ]安息香酸エチル111mg(0.261mmol)をTHF 3mlに溶解し、1N水酸化カリウム1.95mlを加え、26時間還流した。2N塩酸を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。その有機層を水、食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。シリカゲルフラッシュユカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=2/1)によって精製し、4-[N-メチル-[2-メチル-4-(2-メチル-1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)]フェニルアミノ]安息香酸(BR431)を得(12%)、4-[N-メチル-[2-メチル-4-(2-メチル-1,2-ジカルバークロゾードデカボラン-1-イル)]フェニルアミノ]安息香酸エチルを回収した(16%)。

BR431: 無色針状晶(酢酸エチル/ヘキサン)

融点: 296-298°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.40-3.20 (10H, br m), 1.80 (3H, s), 1.99 (3H, s), 3.24 (3H, s), 6.51 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.63 (1H, dd,  $J = 2.5, 8.3$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 7.74 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz), 12.18 (1H, br s)

元素分析( $C_{16}H_{23}B_{10}NO_3$ ) 計算値 C,54.39; H,6.85; N,3.52. 実測値 C,54.25; H,6.95; N,3.53.

## 【0078】

## 例 7

1,12-ジカルバークロゾードデカボラン3.5g(24.3mmol)をDMEに溶解し、アルゴン雰囲気下0℃で1.54M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 16.6ml (25.6mmol)を滴下した。反応液を室温で30分間攪拌し、塩化銅3.13g(31.6mmol)を一度に添加し、さらに室温で1時間攪拌した。その後、ピリジン14.7ml(183mmol)を添加し、4-ヨードアニソール5.97g(25.5mmol)を一度に添加して、100℃で48時間加熱した。冷却後、ジエチルエーテルで希釈し、室温で3時間攪拌し、不溶物をセライトで濾別した。濾液を2N塩酸、 $Na_2S_2O_3$ 水溶液、水、食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン→ヘキサン/酢酸エチル=10/1)で精製して、1-(4-メトキシフェニル)-1,12-ジカルバークロゾードデカボラン(O-メチルーBE100)(60%)および1,12-ビス(4-メトキシフェニル)-1,12-ジカルバークロゾードデカボラン(O, O'-ジメチルーBE160)(13%)を得た。

O-メチルーBE100:無色針状晶; $^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ :1.50-3.30(10H, br m), 2.75(1H, br s), 3.74(3H, s), 6.68(2H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.11(2H, d,  $J = 9.1$  Hz).

O, O'-ジメチルーBE160:無色針状晶; $^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ :1.50-3.50(10H, br m), 3.75(6H, s), 6.69(4H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.15(4H, d,  $J = 9.0$  Hz).

## 【0079】

O-メチルーBE100 100mg(0.399mmol)をジクロロメタン1mlに溶解し、ドライアイス/アセトン冷却下で1M三臭化ホウ素/ジクロロメタン溶液0.48mlを滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液を氷上に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。その有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=10/1)で精製し、1-(4-ヒドロキシフェニル)-1,12-ジカルバークロゾードデカボラ

ン (BE100) を得た (93%)。

無色針状晶 (ジクロロメタン/ヘキサン)

融点: 193-194℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40-3.20 (10 H, br m), 2.75 (1H, br s), 4.73 (1H, br s), 6.61 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.07 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz)

HRMS( $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{B}_{10}$ ) 計算値 236.2204, 実測値 236.2227.

【0080】

O, O'-ジメチル-BE160 150mg (0.421mmol) をジクロロメタン 5ml に溶解し、ドライアイス/アセトン冷却下で 1M 三臭化ホウ素/ジクロロメタン溶液 1.05ml を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応液を氷上に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。その有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル=5/1) で精製し、1,12-ビス(4-ヒドロキシフェニル)-1,12-ジカルバークロゾードデカボラン (BE160) を得た (93%)。

無色プリズム晶 (酢酸エチル/ヘキサン)

融点: 292-294℃;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.70-3.30 (10H, br m), 6.60 (4H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.00 (4H, d,  $J = 8.9$  Hz) 9.63 (2H, s)

HRMS( $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{B}_{10}\text{O}_2$ ) 計算値 328.2466, 実測値 328.2480.

【0081】

#### 例 8

O-メチル-BE100 500mg (2.00mmol) をベンゼン/ジエチルエーテル (2:1) 15ml に溶解し、アルゴン雰囲気下 0℃ で 1.54M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 1.56ml (2.40mmol) を滴下した後、室温で 30 分間攪拌した。反応液を 0℃ に冷却し、クロロギ酸メチル 227mg (2.40mmol) を滴下して、室温で 3 時間攪拌した。水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。その有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル=50/1) によって精製し、1-メトキシカルボニル-12-(4-メトキシフェニル)-1,12-ジカルバークロゾードデカボラン (O-メチル-BE110) を得た (91%)。

無色針状晶

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60-3.40 (10 H, br m), 3.65 (3H, s), 3.74 (3H, s), 6.68 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.08 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz).

【0082】

B E 160と同様の製造方法によって、O-メチル-B E 110を脱メチル化した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル=7/1）によって精製し、1-メトキシカルボニル-12-(4-ヒドロキシフェニル)-1,12-ジカルバクロゾードデカボラン（B E 110）を得た（99%）。

無色プリズム晶（ジクロロメタン／ヘキサン）

融点：178-179℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60-3.40 (10H, br m), 3.65 (3H, s), 4.84 (1H, br), 6.61 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.04 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz)

HRMS( $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{B}_{10}\text{O}_3$ ) 計算値 294.2259, 実測値 294.2265.

【0083】

水素化アルミニウムリチウム25.8mg(0.680mmol)をTHF 3mlに懸濁し、O-メチル-B E 110 150mg(0.486mmol)のTHF 2ml溶液を0℃で滴下した後、室温で2.5時間攪拌した。2N塩酸を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。その有機層を水、食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮し、1-ヒドロキシメチル-12-(4-メトキシフェニル)-1,12-ジカルバクロゾードデカボラン（O-メチル-B E 120）を得た（99%）。

無色針状晶； $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50-3.30 (10H, br m), 3.54 (2H, s), 3.74 (3H, s), 6.68 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz).

B E 160と同様の製造方法によって、O-メチル-B E 120を脱メチル化した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル=4/1）によって精製し、1-ヒドロキシメチル-12-(4-ヒドロキシフェニル)-1,12-ジカルバクロゾードデカボラン（B E 120）を得た（100%）。

無色針状晶（ジクロロメタン／ヘキサン）；融点：184-185℃； $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50-3.30 (10H, br m), 3.54 (2H, s), 4.87 (1H, br), 6.61 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.06 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz)；HRMS( $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{B}_{10}\text{O}_2$ ) 計算値 266.2310, 実

測値 266.2310.

【0084】

#### 例 9

オーメチルーBE110 260mg(0.843mmol)をTHF 3mlに溶解し、1N水酸化カリウム4.22mlを加えて、室温で17時間攪拌した。2N塩酸を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。その有機層を水、食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮し、1-ヒドロキシカルボニル-12-(4-メトキシフェニル)-1,12-ジカルバークロゾードデカボラン (オーメチルーBE130) を得た (定量的)。

無色針状晶;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.60-3.40 (10H, br m), 3.69 (3H, s), 6.78 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.08 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz), 14.06 (1H, br).

BE160と同様の製造方法によって、オーメチルーBE130を脱メチル化し、1-ヒドロキシカルボニル-12-(4-ヒドロキシフェニル)-1,12-ジカルバークロゾードデカボラン (BE130) を得た。

無色針状晶 (酢酸エチル/ジクロロメタン/ヘキサン); 融点:  $>300^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.60-3.40 (10H, br m), 6.57 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.94 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 9.58 (1H, s).

【0085】

BE130 50mg(0.170mmol)、トリエチルアミン51.6mg(0.510mmol)、DMA P 2.1mg(0.0172mmol)、およびDPPA 70.1mg(0.254mmol)を混合し、t-ブタノール3ml中で24時間還流した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解した。水、食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル=20/1) で精製して、1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-12-(4-メトキシフェニル)-1,12-ジカルバークロゾードデカボランを得た (41%)。

無色針状晶;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.39 (9H, s), 1.60-3.40 (10H, br m), 3.73 (3H, s), 4.89 (1H, s), 6.67 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz)

上記で得られたBoc保護した生成物62mg(0.170mmol)をジクロロメタン2mlに溶解し、TFA 0.4mlを加えて、室温で2.5時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム



水溶液を加えて反応を停止し、ジクロロメタンで抽出した。その有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、1-アミノ-12-(4-メトキシフェニル)-1,12-ジカルバークロゾードデカボラン (O-メチル-BE140) を得た (100%)。

無色針状晶

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50-3.30 (10H, br m), 3.73 (3H, s), 6.67 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz)。

【0086】

BE160と同様の製造方法によって、O-メチル-BE140を脱メチル化した。反応液を冷飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。その有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル=5/1) によって精製し、1-アミノ-12-(4-ヒドロキシフェニル)-1,12-ジカルバークロゾードデカボラン (BE140) を得た (100%)。

無色針状晶 (ジクロロメタン/ヘキサン)

融点: 169-171°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50-3.30 (10H, br m), 2.05 (2H, br s), 4.81 (1H, s), 6.59 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.06 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz)

HRMS( $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{B}_{10}\text{NO}$ ) 計算値 251.2313, 実測値 251.2299.

【0087】

例10

O-メチル-BE100 500mg(2.00mmol)をジエチルエーテル5mlに溶解し、アルゴン雰囲気下0°Cで1.54M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 1.56ml (2.40mmol)を滴下した後、室温で2時間攪拌した。ドライアイス/アセトン冷却下、塩化アセチル236mg(3.01mmol)をTHF1mlに溶解して滴下し、室温で18時間攪拌した。水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。その有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン→ヘキサン/酢酸エチル=30/1) によって精製し、1-アセチル-12-(4-メトキシフェニル)-1,12-ジカルバークロゾードデカボラ

ン（オーメチルー B E 150）（12%）および出発物質（67%）を得た。

無色針状晶

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60-3.40 (10H, br m), 2.11 (3H, s), 3.74 (3H, s), 6.68 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.09 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz).

【0088】

B E 160と同様の製造方法によって、オーメチルー B E 150を脱メチル化した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル=5/1）によって精製し、1-アセチル-12-(4-ヒドロキシフェニル)-1,12-ジカルバークロゾードデカボラン（B E 150）を得た（19%）。

無色針状晶（ジクロロメタン／ヘキサン）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50-3.30 (10H, br m), 2.11 (3H, s), 4.85 (1H, s), 6.62 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.05 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz).

【0089】

オーメチルー B E 150 70mg(0.239mmol)をエタノール3mlに懸濁し、水素化ホウ素ナトリウム4.52mg(0.119mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。2N塩酸を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。その有機層を水、食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル=10/1）によって精製し、1-ヒドロキシエチル-12-(4-メトキシフェニル)-1,12-ジカルバークロゾードデカボラン（オーメチルー B E 121）を得た（78%）。

無色針状晶

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.11 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.50-3.30 (10H, br m), 3.74 (1H, q,  $J = 6.4$  Hz), 3.74 (3H, s), 6.68 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz).

【0090】

B E 160と同様の製造方法によって、オーメチルー B E 121を脱メチル化した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル=5/1）によって精製し、1-ヒドロキシエチル-12-(4-ヒドロキシフェニル)-1,12-ジカルバークロゾードデカボラン（B E 121）を得た（94%）。

無色フレーク (ジクロロメタン/ヘキサン)

融点: 173-174°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.11 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.50-3.30 (10H, br m), 3.74 (1H, q,  $J = 6.4$  Hz), 4.84 (1H, br), 6.61 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.07 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz)

HRMS( $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{B}_{10}\text{O}_2$ ) 計算値 280.2466, 実測値 280.2466.

【0091】

例11

1,12-ジカルバークロゾードデカボラン3.5g(24.3mmol)をDMEに溶解し、アルゴン雰囲気下0°Cで1.54M  $n$ -ブチルリチウム/ヘキサン溶液 16.6ml(25.6mmol)を滴下した。反応液を室温で30分間攪拌し、塩化銅 3.13g(31.6mmol)を一度に添加し、さらに室温で1時間攪拌した。その後、ピリジン14.7ml(183mmol)を添加し、4-ヨードアニソール5.97g(25.5mmol)を一度に添加して、100°Cで48時間加熱した。冷却後、ジエチルエーテルで希釈し、室温で3時間攪拌し、不溶物をセライトで濾別した。濾液を2N塩酸、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液、水、食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン→ヘキサン/酢酸エチル=30/1) で精製して、1-(4-メトキシフェニル)-1,7-ジカルバークロゾードデカボラン (O-メチルーBE200) (41%) および1,7-ビス(4-メトキシフェニル)-1,7-ジカルバークロゾードデカボラン (O, O'-ジメチルーBE260) (17%) を得た。

O-メチルーBE200

無色針状晶

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50-3.70 (10H, br m), 3.04 (1H, br s), 3.77 (3H, s), 6.76 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.33 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz).

O, O'-ジメチルーBE260

無色針状晶

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50-3.70 (10H, br m), 3.78 (6H, s), 6.77 (4H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.37 (4H, d,  $J = 9.0$  Hz).

【0092】

B E 100と同様の製造方法によって、O-メチル-B E 200を脱メチル化した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル=10/1）によって精製し、1-(4-ヒドロキシフェニル)-1,7-ジカルバクロゾードデカボラン（B E 200）を得た（92%）。

無色針状晶（ジクロロメタン／ヘキサン）

融点：180-181℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50-3.70 (10H, br m), 3.04 (1H, br s), 4.81 (1H, s), 6.69 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.28 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz).

【0 0 9 3】

B E 160と同様の製造方法によって、O, O'-ジメチル-B E 260を脱メチル化した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル=3/1）によって精製し、1,7-ビス(4-ヒドロキシフェニル)-1,7-ジカルバクロゾードデカボラン（B E 260）を得た（85%）。

無色針状晶（酢酸エチル／ヘキサン）

融点：198-199℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.50-3.80 (10H, br m), 6.68 (4H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.26 (4H, d,  $J = 8.9$  Hz), 9.73 (2H, s)

元素分析 ( $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{B}_{10}\text{O}_2$ ) 計算値 C, 51.20; H, 6.14. 実測値 C, 51.14; H, 6.07.

【0 0 9 4】

#### 試験例

実施例で得た本発明のジカルバクロゾードデカボラン構造を有する核内受容体調節剤の抗白血病活性試験及びエストロゲン活性試験を行った。

##### (1) 抗白血病活性

ヒト前骨髄球性白血病細胞 HL-60の増殖抑制を指標とした。継代培養している HL-60細胞をウシ胎児血清と抗生物質を含む RPMI 1640培地に初期細胞数  $8 \times 10^4$  で接種し、種々の濃度の被検化合物を加え、37℃で培養した。4日後、細胞数を計測した。被検化合物の抗白血病活性は薬物を加えない場合には未分化である細胞を被検化合物1mMを加えた場合の分化した細胞の比率を細胞の形態観察および NBT還元能を指標としてパーセントで表に示した。表1には被検化合物のみを加

えた場合の結果を示した。BR401、BR403、BR453に強い分化誘導作用が見い出され、この活性は被検化合物 $0.01\mu\text{M}$ 濃度でも維持された。表2は分化誘導剤である化合物 Am80 (4-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthalenyl)carbamoyl]benzoic acid)を共存させた場合の結果であり、BR201 に強い抗分化作用が見い出された。表3は自身は活性をもたずに分化誘導物質の作用を増強する化合物 HX630 (4-[2,3-(2,5-dimethyl-2,5-hexano)dibenzo-[b,f][1,4]thiazepin-11-yl]benzoic acid) を共存させた場合の結果であり、BR110, BR251, BR350 に分化誘導活性が見い出された。

【0095】

【表1】

被検化合物 $1\mu\text{M}$	共存化合物なし (control:<10)
BR10	8
BR20	12
BR30	7
BR110	12
BR201	11
BR251	8
BR300	6
BR350	11
BR401	70
BR403	82
BR431	10
BR453	80
BR401*	26
BR403*	84
BR453*	80

\*被検化合物  $0.01\mu\text{M}$

【0096】

【表 2】

被検化合物	共存化合物 Am80 $3.3 \times 10^{-10} \text{M}$ (control: 55)
BR10	65
BR20	70
BR30	66
BR110	60
BR201	5
BR251	55
BR300	37
BR350	60
BR401	60
BR431	55

【0097】

【表 3】

被検化合物	共存化合物 HX630 $1 \times 10^{-7} \text{M}$ (control: <10)
BR10	7
BR20	10
BR30	9
BR110	48
BR201	12
BR251	77
BR300	8
BR350	48
BR401	75
BR431	12

【0098】

## (2) エストロジェン活性

エストロジェン活性は、被検化合物のエストロジェン受容体依存的な転写活性化能をルシフェラーゼ遺伝子を用いたレポータージーンアッセイにより測定した。

COS-1細胞を抗生物質と5%のウシ胎児血清を含むDMEM培地にて24穴プレート（細胞濃度： $5 \sim 6 \times 10^4$ 個/穴）で37℃、5%二酸化炭素存在下

に一晩培養した。翌日、フェノールレッド不含DMEM培地に換え、遺伝子導入用試薬Tfx-20（プロメガ）を用いてラットエストロジェン受容体発現プラスミドpCI-rER $\alpha$ 、エストロジェン応答配列をルシフェラーゼ遺伝子上流に配置したレポータープラスミドERE $\times$ 3-pGL-TKと、内部標準として用いる $\beta$ -ガラクトシダーゼ発現プラスミドpCMV $\beta$ を細胞に導入し、2時間培養後、活性炭処理血清を含むフェノールレッド不含DMEM培地を加えた。

## 【0099】

この培養物に、エタノールに溶解した種々の濃度の被検化合物を加え（最終エタノール濃度0.5%）、37℃、5%二酸化炭素存在下で一晩培養した。翌日、細胞を溶解し、発現したルシフェラーゼの酵素活性をケミルミノメーターで測定した。この値を $\beta$ -ガラクトシダーゼの酵素活性で標準化し、薬物を加えない場合の値と比較して、各々の濃度での活性値とした。表4にエストロジェン活性を示す。表中のエストロジェン活性は、対照化合物である $\beta$ -エストラジオール10nMにおいて発現するルシフェラーゼ活性を100とした場合の50%の活性を与える濃度を50%活性濃度（EC<sub>50</sub>値）として示した。本試験例で示した化合物はいずれも高いエストロジェン活性を示し、特にBE100、BE120、BE121、及びBE140は対照とした $\beta$ -エストラジオールをはるかに上回る活性を示した。

## 【0100】

【表4】

被検化合物	EC <sub>50</sub> 値 (nM)
BE100	0.7
BE110	2.0
BE120	0.05
BE121	1.0
BE130	10
BE140	0.5
BE160	1.0
BE200	2.0
BE260	1.0

## 【0101】

【発明の効果】

上記式（I）で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩はレチノイド作用などの生理活性を有しており、上記物質を有効成分として含む本発明の医薬は白血病の治療などに有用である。



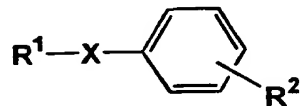
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 カルボラン骨格を疎水性ファーマコフォアとして有し、例えばレチノイドとして有用な生理活性化合物を提供する。

【解決手段】 下記の一般式（I）：

【化 1】



〔R<sup>1</sup>は低級アルキル基又は低級アルケニル基などを有していてもよいジカルバークロゾードデカボラン-イル基を示し；R<sup>2</sup>はカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、又はヒドロキシル基を示し；Xは単結合又は連結基を示す〕で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含む医薬。

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[599011034]

1. 変更年月日

1999年 1月22日

[変更理由]

新規登録

住 所

神奈川県茅ヶ崎市ひばりが丘2番47-303号 コスモ茅ヶ  
崎ベルセーヌ

氏 名

遠藤 泰之